

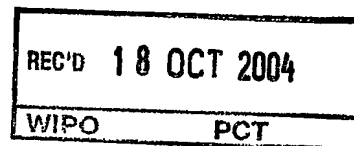


MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

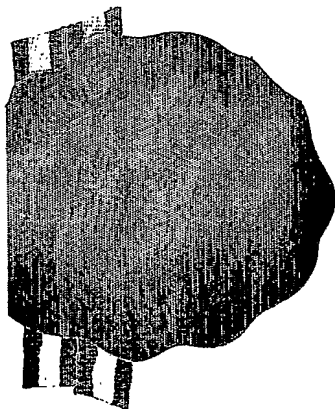
**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301806, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 30 de Julio de 2003.

Madrid, 30 de Julio de 2004



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

MIGUEL HIDALGO LLAMAS

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200301806

(1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICION A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION:

CODIGO

MADRID

28

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

NOMBRE

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL
REPROGRAFIA
Panamá, 1 - Madrid 28071

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CODIGO PAIS

ES

DN/CI

A-08037236

CNAE

PYME

4

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CODIGO POSTAL 08041

CODIGO PAIS ES

CODIGO PAIS ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

MERCE VIDAL
CODONY SOLER
DORDAL ZUERAS

NOMBRE

RAMON
XAVIER
ALBERTO

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA
ESPAÑOLA
ESPAÑOLA

CODIGO

PAIS
ES
ES
ES

(8) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR
☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESION

(10) TITULO DE LA INVENCION:

DERIVADOS DE 1-SULFONILINDOLES, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAIS DE ORIGEN

CODIGO
PAIS

NUMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCION POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CODIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ANGEL DAVILA BAZ 544/4 c/Goya No.11, 28001 MADRID

(16) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCION Nº DE PAGINAS: 34

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 70

☐ DIBUJOS. Nº DE PAGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PAGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACION

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCION

☒ OTROS: DOC. DECLARACION

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

A. DAVILA BAZ 544/4
Nº Col. 580

(VER COMUNICACION)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACION SOBRE LA TASA DE CONCESION:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

MO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es



RESUMEN Y GRÁFICO

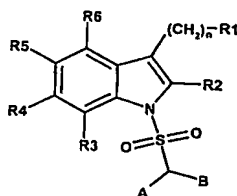
RESUMEN (Máx. 150 palabras)

DERIVADOS DE 1-SULFONILINDOLES, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas, de fórmula general (Ia, Ib), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su acetato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, correspondientes o solvatos correspondientes; a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

GRÁFICO



(Ia, Ib)



12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21 NÚMERO DE SOLICITUD
P 200301806

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

71 SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

DOMICILIO Avda. Mare de Deu de Montserrat 221, 08041
BARCELONA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

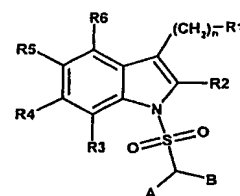
72 INVENTOR (ES) D. RAMON MERCÉ VIDAL., D. XAVIER CODONY SOLER., D. ALBERTO DORDAL ZUERAS.

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54 TÍTULO DE LA INVENCION

DERIVADOS DE 1-SULFONILINDOLES, SU PREPARACION Y SU
APLICACION COMO MEDICAMENTOS.



(Ia, Ib)

57 RESUMEN

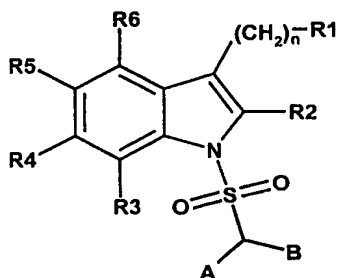
DERIVADOS DE 1-SULFONILINDOLES, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas, de fórmula general (Ia, Ib), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, correspondientes o solvatos correspondientes; a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

Derivados de 1-sulfonilindoles, su preparación y su aplicación como medicamentos

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas, de fórmula general (Ia, Ib),



(Ia, Ib)

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, correspondientes o solvatos correspondientes; a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

La superfamilia de receptores de serotonina (5-HT) comprende 7 clases (5-HT₁-5-HT₇) que abarcan 14 subclases humanas [D. Hoyer, et al., *Neuropharmacology*, **1997**, 36, 419]. El receptor 5-HT₆ ha sido el último receptor de serotonina identificado por clonación molecular tanto en rata [F.J. Monsma, et al., *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320; M. Ruat, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, 193, 268] como en humanos [R. Kohen, et al., *J. Neurochem.*, **1996**, 66, 47]. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del Sistema Nervioso Central y del aparato Gastrointestinal como el síndrome del intestino irritable. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de la ansiedad, depresión y trastornos cognitivos de la memoria [M. Yoshioka, et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, **1998**, 861, 244; A. Bourson, et al., *Br. J.*

Pharmacol. , **1998**, 125, 1562; D.C. Rogers, et al., *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, **1999**, 127, 22P; A. Bourson, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* , **1995**, 274, 173; A.J. Sleight, et al., *Behav. Brain Res.* , **1996**, 73, 245; T.A. Branchek, et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* , **2000**, 40, 319; C. Routledge, et al., *Br. J. Pharmacol.* , **2000**, 130, 1606]. Se ha demostrado que los antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia tienen una elevada afinidad por los receptores 5-HT₆ [B.L. Roth, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* , **1994**, 268, 1403; C.E. Glatt, et al., *Mol. Med.* , **1995**, 1, 398; F.J. Mosma, et al., *Mol. Pharmacol.* , **1993**, 43, 320; T. Shinkai, et al., *Am. J. Med. Genet.* , **1999**, 88, 120]. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) [W.D. Hirst, et al., *Br. J. Pharmacol.* , **2000**, 130, 1597; C. Gérard, et al., *Brain Research* , **1997**, 746, 207; M.R. Pranzatelli, *Drugs of Today* , **1997**, 33, 379]. En la solicitud de patente WO 01/32646 se describen sulfonamidas derivadas de biciclos, de 6 miembros cada uno, aromáticos o heteroaromáticos con actividad antagonista del receptor 5-HT₆. En la solicitud de patente EP 0733628 se describen sulfonamidas derivadas de indol con actividad agonista del receptor 5-HT_{1F} útiles para el tratamiento de la migraña.

Además, se ha demostrado que el receptor 5-HT₆ también desempeña un papel en la ingestión de alimentos [Neuropharmacology, 41, 2001, 210-219].

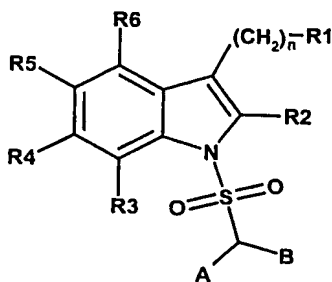
Las disfunciones alimentarias, particularmente la obesidad, son una amenaza seria y cada vez más frecuente para la salud de personas de todos los grupos de edad, puesto que incrementan el riesgo de desarrollar otras enfermedades graves e incluso mortales como la diabetes y las enfermedades coronarias.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención fue proporcionar nuevos compuestos adecuados, en particular, como sustancias activas en medicamentos, preferentemente en medicamentos para la regulación de los receptores 5-HT₆, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad,

pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

Se ha descubierto que los derivados 1-sulfonilindoles de fórmulas generales (Ia, Ib) descritos a continuación muestran afinidad por el receptor 5-HT₆. Estos compuestos son por consiguiente adecuados para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que sea causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, Alzheimer, Parkinson, Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos. Estos compuestos son tambien adecuados para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición.

Los compuestos objeto de la presente invención responden a la fórmula general (Ia)



(Ia)

en la cual

R¹ representa un radical –NR⁷R⁸ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, ciano, nitro, un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical alcoxi, lineal o ramificado, un radical alquiltio, lineal o ramificado, hidroxil, trifluorometil, un radical cicloalifático, saturado o insaturado, un radical alquilcarbonil, fenilcarbonil o un grupo –NR⁹R¹⁰,

R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, con la condición de que R⁸ y R⁹ no representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R⁸ o R⁹, representa un radical alifático C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, con al menos cinco átomos de carbono, o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

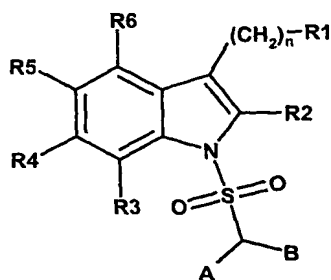
A y B, idénticos o diferentes, representan un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

A y B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilico, saturado o insaturado pero no aromático, opcionalmente al menos monosustituido,

n representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

Otro objeto de la presente invención son compuestos de fórmula general (Ib)



(Ib)

en la cual

R¹ representa un radical –NR⁷R⁸,

5 R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical alcoxi, lineal o ramificado, un radical alquiltio, lineal o ramificado, hidroxil, trifluorometil, un radical cicloalifático, saturado o insaturado, un radical alquilcarbonil, fenilcarbonil o un grupo –NR⁹R¹⁰,

10 R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R⁹ y R¹⁰, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

15 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener
20 opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

A y B, idénticos o diferentes, representan un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

25 A y B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o insaturado pero no aromático, opcionalmente al menos monosustituido.

30 n representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

35

Si uno o más de los residuos R^2 - R^{10} , A y B representa un radical alquilo, un radical alquenilo o un radical alquinilo, sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, alquiltio C_1 - C_6 lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical $NR^{11}R^{12}$, en la cual R^{11} y R^{12} , idénticos o diferentes, se definen como R^7 y R^8 .

Si R^1 representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o si comprende un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo. Los heteroátomos del radical cicloalifático y/o del sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

25

Si R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, que puede opcionalmente contener al menos un heteroátomo más como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado, que puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo. Si el anillo heterocíclico contiene

uno o más heteroátomos adicionales y/o si uno o ambos anillos mono o bicíclicos contienen uno o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

5

Si A representa, un radical alifático, es decir, un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹³R¹⁴, en la cual R¹³ y R¹⁴, idénticos o diferentes, se definen como R⁷ y R⁸.

10

15

Si A representa, un radical alifático, es decir, un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹⁵R¹⁶, en la cual R¹⁵ y R¹⁶, idénticos o diferentes, se definen como R⁷ y R⁸.

20

25

Si A y B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o no saturado pero no aromático, sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

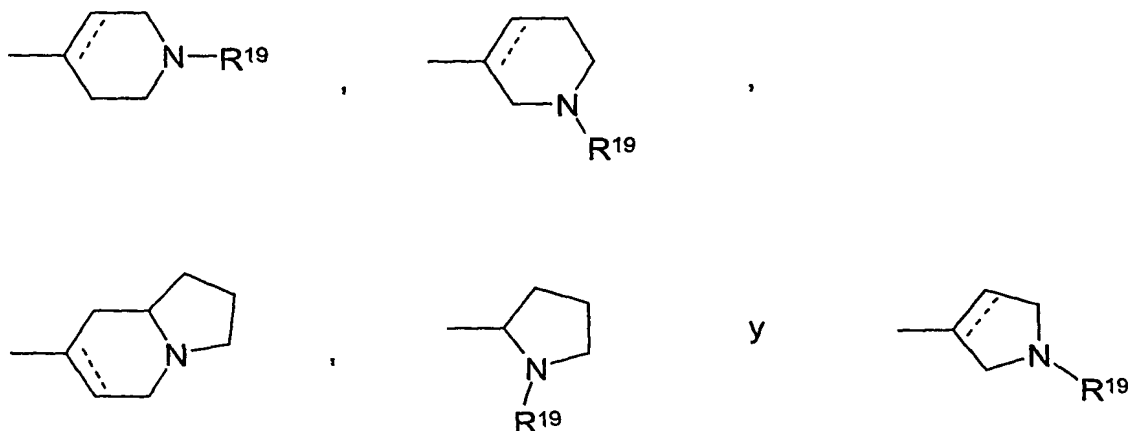
30

35

alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹⁷R¹⁸, en la cual R¹⁷ y R¹⁸, idénticos o diferentes, se definen como R⁷ y R⁸.

5 Son preferidos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R¹ representa un radical -NR⁷R⁸ o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular

10 monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5 o 6 miembros, preferiblemente un radical -NR⁷R⁸ o un radical seleccionado del grupo consistente en



15

en la cual, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R¹⁹ representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₂, y R²-R⁶, R⁹, R¹⁰, A, B y n se definen como anteriormente.

20

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, F, Cl, Br, ciano, nitro, un radical alquilo C₁₋₆, lineal o ramificado, un radical alquenilo C₂₋₆, lineal o ramificado, un radical alquinilo C₂₋₆, lineal o ramificado, C₁₋₆-alcoxi, lineal o ramificado, un radical C₁₋₆-alquiltio,

25

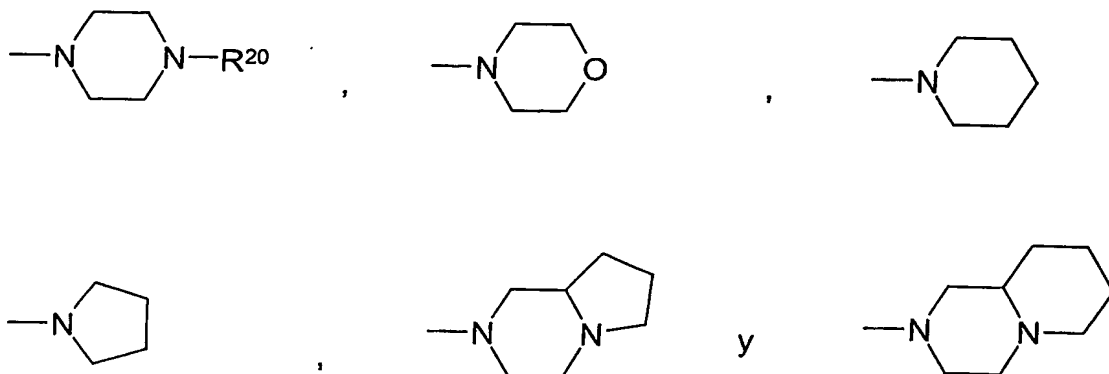
lineal o ramificado, hidroxil, trifluorometil, un radical cicloalifático C₃₋₆, saturado o insaturado, un radical C₁₋₆-alquilcarbonil, lineal o ramificado, fenilcarbonil o un grupo -NR⁹R¹⁰,

preferiblemente F, Cl, NO₂, NH₂ o un radical alquilo C₁₋₂, y R¹, R⁷-R¹⁰, A, B y n se definen como anteriormente.

- 5 Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C₂-C₁₀, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C₂-C₁₀, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, con la condición de que R⁸ y R⁹ no representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R⁸ o R⁹, representa un radical
- 10 alifático C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, con al menos cinco átomos de carbono, o
- 15 R⁷ y R⁸ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como
- 20 miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros y R¹-R⁶, R⁹, R¹⁰ A, B y n se definen como anteriormente.

- 25 Particularmente preferidos son derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, con la condición de que R⁸ y R⁹ no representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R⁸ o R⁹, representa un radical alifático C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, con al menos cinco átomos de carbono, o

- 30 R⁷ y R⁸ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



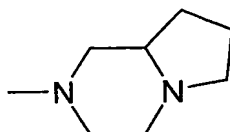
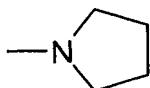
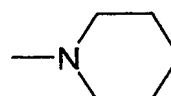
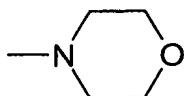
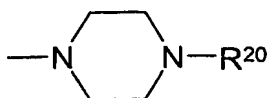
en la cual R^{20} , si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 , y R^1 - R^6 , R^9 , R^{10} A, B y n se definen como anteriormente.

Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

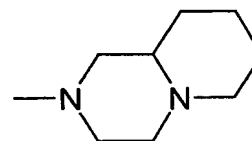
R^9 y R^{10} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros y R^1-R^8 , A, B y n se definen como anteriormente.

Particularmente preferidos son derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, o

R^9 y R^{10} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



y



en la cual R^{20} , si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 , y R^1 , R^8 , A, B y n se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la cual A y B, idénticos o diferentes, representan un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, un radical alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o

A y B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o no saturado pero no aromático, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, preferiblemente un anillo cicloalquílico C_3-C_8 , particularmente preferido un anillo ciclohexílico y R^1-R^{10} y n se definen como anteriormente.

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, F, Cl, Br, ciano, nitro, un radical alquilo C_{1-6} , lineal o ramificado, un radical alquenilo C_{2-6} , lineal o ramificado, un radical alquinilo C_{2-6} , lineal o ramificado, C_{1-6} -alcoxi, lineal o ramificado, un radical C_{1-6} -alquiltio, lineal o ramificado, hidroxil, trifluorometil, un radical cicloalifático C_{3-8} , saturado o insaturado, un radical C_{1-6} -alquilcarbonil, lineal o ramificado, fenilcarbonil o un grupo $-NR^9R^{10}$, preferiblemente F, Cl, NO_2 , NH_2 o un radical alquilo C_{1-2} , y R^1 , R^7-R^{10} , A, B y n se definen como anteriormente.

Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_4 , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, y R^1-R^6 , R^9 , R^{10} , A, B y n se definen como anteriormente.

5

Particularmente preferidos son derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual R^7 o R^8 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 con la condición de que R^7 y R^8 no representen al mismo tiempo hidrógeno, y R^1-R^6 , R^9 , R^{10} , A, B y n se definen como anteriormente.

10

Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_2-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquino C_2-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

15

R^9 y R^{10} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros y R^1-R^8 , A, B y n se definen como anteriormente.

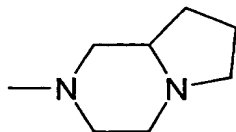
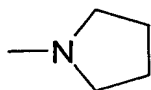
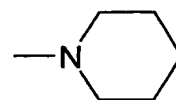
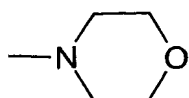
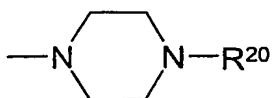
20

25

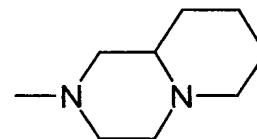
Particularmente preferidos son derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, o

30

R^9 y R^{10} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



y



en la cual R^{20} , si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 , y R^1 - R^8 , A, B y n se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la cual A y B, idénticos o diferentes, representan un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, un radical alquenilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical alquinilo C_1-C_6 lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o

A y B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o no saturado pero no aromático, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, preferiblemente un anillo cicloalquílico C_3-C_8 , particularmente preferido un anillo ciclohexílico y R^1-R^{10} y n se definen como anteriormente.

Los mas preferidos son los derivados de sulfonamidas a la general fórmula (Ia) seleccionados del grupo consistente en:

- [1] 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol
- [2] 5-cloro-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol
- [3] 5-amino-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol
- [4] Clorhidrato de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol

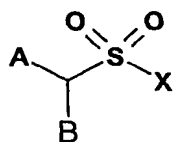
y sus correspondientes sales y solvatos.

La presente invención se refiere igualmente a las sales, preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmulas generales (Ia) y/o (Ib), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, camforsulfónico, etc.

A continuación la expresión derivados de sulfonamidas al formula general (I) se refiere a uno o mas compuestos de fórmula general (Ia) y/o a uno o mas compuestos de la fórmula general (Ib), respectiva y opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

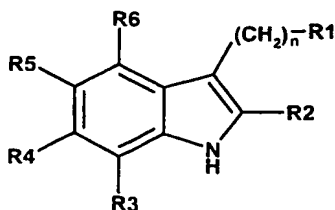
Otro aspecto de la presente invención consiste en un proceso para la preparación de los nuevos derivados de fórmula general (I), en la cual R^1 - R^{10} , A, B y n tienen la significación indicada anteriormente, según el cual:

Al menos un compuesto de fórmula general (II),



(II)

en la cual A y B tiene la significación mencionada anteriormente y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro; reacciona con al menos un indol sustituido de fórmula general (III)



(III)

5 en la cual R^1-R^6 y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener el derivado de sulfonamidas de fórmula (I) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

10 La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base fuerte adecuada, por ej. Diisopropilamido de litio, butillitio, hidruro sódico o bis(trimetilsilil)amido de sódico en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, hexano, o dimetilformamida. Las temperaturas de reacción más adecuadas varían de -100°C hasta la temperatura ambiente y el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente de 5 minutos y 24
15 horas. Condiciones preferidas son hidruro sódico en dimetilformamida a aproximadamente 0°C

El derivado de sulfonamida de fórmula general (I) resultante puede ser purificado y/o aislado de acuerdo con métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

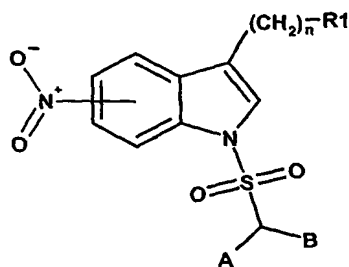
20 Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por
25 cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (II) son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [KHANNA, V.; TAMILSELVAN, P.;
30 KALRA, S. J. S.; IQBAL, J.; Tetrahedron 1994, 35 (32), 5935-5938; L.N.Aristarkhova

et al. J. Org.Chem. USSR 1970, 6, 2454-2458; E.E. Gilbert, *Synthesis*, **1969**, 1, 3]. Los compuestos de fórmula general (III) pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos análogos a los descritos en la bibliografía. Substituted aromatic 5-HT_{1f} agonist WO9846570. Piperidine-indole compounds having 5-HT₆ affinity US6133287.

Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

Otro aspecto de la presente invención consiste en un proceso para la preparación de los nuevos derivados de sulfonamida de fórmula general (I), en la cual uno o mas de R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ son un grupo amino por reducción del grupo nitro de derivados de fórmula general (IV) por métodos conocidos en la técnica como por ejemplo, BRATTON, L. D.; ROTH, B. D.; TRIVEDI, B. K.; UNANGST, P. C.; J Heterocycl Chem, 2000, 37 (5), 1103-1108. FANGHAENEL, E.; CHTCHEGLOV, D.; J Prakt Chem/Chem-Ztg, 1996, 338 (8), 731-737. KUYPER, L. F.; BACCANARI, D. P.; JONES, M. L.; HUNTER, R. N.; TANSIK, R. L.; JOYNER, S. S.; BOYTOS, C. M.; RUDOLPH, S. K.; KNICK, V.; WILSON, H. R.; CADDELL, J. M.; FRIEDMAN, H. S.; ET AL.; J Med Chem, 1996, 39 (4), 892-903,



(IV)

y los otros R¹-R⁶, A, B y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener la amina de fórmula general (I) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

- 5 Las sales, preferiblemente las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, preferiblemente por reacción con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes.
- 10
- 15 Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) son las sales aditivas de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y de ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.
- 20 Los solvatos, preferiblemente los solvatos fisiológicamente aceptables, en particular hidratos, de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) o de las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden ser preparados por métodos conocidos en el arte de la técnica.
- 25 Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactantes adecuados utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.
- 30

Si los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

5

Otro objeto de la presente invención es un medicamento compuesto como mínimo por un derivado de 1-sulfonilindol de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, y opcionalmente uno o mas adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Esto medicamento es mas adecuado para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, transtornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, de la ansiedad, pánico, depresión, de los trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos.

10

15

20

25

Otro objeto de la presente invención es un medicamento compuesto como mínimo por un derivado de 1-sulfonilindol de fórmula general (Ia), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, o opcionalmente uno o mas adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

30

Esto medicamento es mas adecuado para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la

5 obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, de los transtornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de

10 los trastornos del Sistema Nervioso Central, de la ansiedad, pánico, depresión, de los trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos,

15 preferiblemente para la regulación del receptor 5 HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-

20 dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, de los transtornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable.

Otro objeto de la presente invención es un medicamento compuesto como mínimo por un derivado de 1-sulfonilindol de fórmula general (Ib), opcionalmente en forma de uno

25 de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, o opcionalmente uno o mas adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Esto

30 medicamento es mas adecuado para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la

35 obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la

obesidad, de los trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, de la ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos, preferiblemente para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson, Huntington, esquizofrenia, psicosis, y hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos.

El medicamento obtenido de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuado para administración a mamíferos, incluido el hombre. El medicamento puede administrarse preferiblemente a todos los grupos de edad, a saber, niños, adolescentes y adultos.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos

cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) anterior, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos, preferiblemente para la regulación del receptor 5 HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ib) anterior, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5 HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, transtornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos, preferiblemente para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson, Huntington, esquizofrenia, psicosis, y hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos.

La preparación de las composiciones farmacéuticas correspondientes así como de los medicamentos formulados puede efectuarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ej. a partir de los índices de "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", Second Edition, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Second Edition, Swarbrick, J. and Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); "Modern Pharmaceutics", Fourth Edition, Banker G.S. and Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc., New York 2002 y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L.,

Lieberman H. And Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). Las respectivas descripciones bibliograficas se incorporan como referencia y son parte de esta revelación.

5 Las composiciones farmacéuticas, así como los medicamentos formulados preparados según la presente invención, pueden, además de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o
10 diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, comprender otras sustancias auxiliares convencionales conocidas en el arte de la técnica, como excipientes, rellenos, disolventes, diluyentes, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes matriciales y/o aglutinantes. Como también saben los expertos en el arte de la técnica, la
15 elección de las sustancias auxiliares y las cantidades de los mismos dependen de la vía de administración pretendida, por ej. rectal, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intranasal, bucal o tópica.

Medicamentos adecuados para administración oral son, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas o multiparticulados, como gránulos o *pellets*, opcionalmente sometidos a compresión en comprimidos, llenados en cápsulas o suspendidos en soluciones; suspensiones o líquidos adecuados.

20

Medicamentos adecuados para administración parenteral, tópica o inhalatoria pueden seleccionarse preferiblemente de un grupo consistente en soluciones, suspensiones, preparaciones secas rápidamente reconstituibles y también pulverizadores.

25

Medicamentos adecuados para uso oral o percutáneo pueden liberar los compuestos de sulfonamida de fórmula general (I) de forma retardada, siendo la preparación de estos medicamentos de liberación retardada generalmente conocidos en el arte de la técnica.

30

Las formas adecuadas de liberación retardada, así como los materiales y métodos para su preparación, son conocidos en el arte de la técnica, por ej. a partir de los índices de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. Hadgraft, J. and Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); "Handbook of Pharmaceutical

35

Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. and Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

10 El medicamento de la presente invención también puede tener al menos un recubrimiento entérico que se disuelve en función del pH. Gracias a este recubrimiento, el medicamento puede pasar sin disolver por el estómago y los compuestos de la fórmula general I sólo se liberan en el tracto intestinal. El recubrimiento entérico se disuelve preferiblemente a un pH de entre 5 y 7,5. Los materiales y métodos adecuados para la
15 preparación de recubrimientos entéricos también son conocidos en el arte de la técnica.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos comprenden de un 1 a un 60% por peso de uno o más derivados de sulfonamida de fórmula general (I) y de un 40 a un 99% por peso de uno o más excipientes.

20

La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función del peso del mismo, la vía de administración, la indicación y la gravedad del trastorno. Habitualmente, se administran de 1 mg a 2 g de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I) por paciente y día. La dosis diaria total puede administrarse al paciente en una
25 o más veces.

Métodos farmacéuticos:**UNION AL RECEPTOR SEROTONINA 5HT₆**

5 Membranas de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT₆ fueron suministradas por Receptor Biology. En dichas membranas la concentración de receptor es de 2,18 pmol/mg proteína y la concentración de proteína es de 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el método de B. L. Roth y col [B. L. Roth, S. C. Craig, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, 10 D. R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **1994**, 268, 1403] con ligeras modificaciones. La membrana comercial se diluye (dilución 1:40) con el tampón de binding: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0,5 mM EDTA (pH 7,4). El radioligando 15 utilizado es [³H]-LSD a una concentración de 2,7 nM siendo el volumen final de 200 µl. La incubación se inicia por la adición de 100 µl de la suspensión de membrana, (≈ 22,9 µg proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. La incubación se termina por la filtración rápida en un Harvester Brandel Cell 20 a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polyethylenimina al 0,5 %. Los filtros se lavan tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Los filtros son transferidos a viales y se añade a cada vial 5 ml de cocktail de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas antes de proceder a su conteo en un 25 contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se determina en presencia de 100 µM de serotonina. Los ensayos se realizan por triplicado. Las constantes de inhibición (K_i, nM) se calculan por análisis de regresión no lineal utilizando el programa EBDA/LIGAND [Munson and Rodbard, *Analytical Biochemistry*, **1980**, 107, 220].

MEDICIONES DE INGESTA DE ALIMENTOS (MODELOS DE COMPORTAMIENTO)

Se utilizan ratas W macho (200-270g), de Harlan, S.A. Las ratas se aclimatan al estabulario durante al menos 5 días antes de someterse a cualquier experimento.

- 5 Durante este periodo, los animales son alojados (por grupos de cinco) en jaulas translúcidas con agua y comida ad libitum. Al menos 24 horas antes de las pruebas, los animales son adaptados a condiciones de alojamiento individual.

- 10 El efecto agudo de los derivados sulfonamídicos de fórmula general (I) usados inventivamente sobre la ingestión alimenticia en ratas en ayunas se determina como sigue:

- 15 Las ratas se mantienen en ayunas durante 23 horas en sus jaulas individuales de origen. Tras este periodo, las ratas se tratan oral o intraperitonealmente con una composición que comprende un derivado sulfonamídico de fórmula general (I) o una composición correspondiente (vehículo) sin dicho derivado sulfonamídico. Inmediatamente después, se deja a la rata con comida prepesada se mide la ingestión alimenticia acumulada al cabo de 1, 2, 4 y 6 horas.

- 20 Dicho método de medición de la ingestión alimenticia también está descrito en la literatura (Kask et al., *European Journal of Pharmacology* 414 (2001), 215-224 y Turnbull et al., *Diabetes*, Vol. 51, **August 2002**). Las respectivas partes de las descripciones se incorporan aquí como referencia y forman parte de la divulgación.

- 25 En los ejemplos siguientes se indica la preparación de nuevos compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también la afinidad por el receptor 5HT₆ de la serotonina así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención. Los ejemplos que se indican a continuación, dados a simple título de ilustración, no deben de ningún modo limitar la extensión de la invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1.- Preparación de 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol

5 A una solución de 1,0 g (3,9 mMol) de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol en 50ml de dimetilformamida anhidra se le añadieron a 0°C 468 mg (9,8 mMol) de hidruro sódico 50% en aceite y la mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos. A continuación se añadieron 2,14g de cloruro de ciclohexanosulfonilo y se continuó la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y se evaporó a sequedad. El crudo resultante se trato con bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anh.y evaporó a sequedad, el sólido resultante se purificó por cromatografía obteniéndose 900 mg (57%) de 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol como un sólido amarillo.

15 Ejemplo 2.- 5-cloro-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol

 A partir de 770 mg (3,12 mMol) de 5-cloro-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol y 1,7 g (9,36 mMol) de cloruro de ciclohexanosulfonilo se obtuvieron 900 mg (74%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido amarillo.

20 Ejemplo 3.- 5-amino-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol

 A una solución de 403 mg (1 mMol) de 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol en 200 ml de etanol se le añadieron 200 mg de Pd/C 5% húmedo al 50%. La suspensión resultante se hidrogenó a 25 psi de sobrepresión durante 20 horas. A continuación se filtró el catalizador y se evaporó a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía y se obtuvieron 150 mg (40%) del compuesto referido como un sólido crema

30 Ejemplo 4.- Preparación del clorhidrato de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol

 A partir de 1,6 g (6,25 mMol) de 5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol y 3,42 g (18,76 mMol) de cloruro de ciclohexanosulfonilo, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se obtuvieron 1,95 g (78%), de 1-

35



5 ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol como un aceite. A continuación, a una solución de 1,95 g (4,85 mMol) de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol en 20 ml de etanol se añadieron 2 ml de una solución de etanol/HCl 6N precipitando un sólido que se recristalizó de etanol obteniéndose 1,5 g (71%) del compuesto referido como un sólido blanco

Los rendimientos son indicativos y no se realizó ningún esfuerzo añadido para mejorarlos.

10 El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente

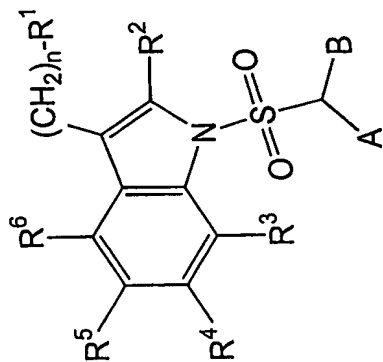
...

...

...

...

...



31

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	n	Sal	p.f. °C	IR cm^{-1}	1H -RMN (300 MHz), δ (disolvente)
1		H	H	H	NO ₂	H	0	-	155-160	3433, 2938, 2859, 1522, 1371, 1340, 1158, 1126, 988, 612.	1,00-1,90(m, 10H); 2,56(s, 3H); 2,68(m, 2H); 2,98 (m, 2H); 3,47(m, 2H); 3,78(m, 1H); 6,35(s, 1H); 7,87(s, 1H); 8,08 (d, 1H, J=9,2 Hz); 8,26 (dd, 1H, J=9,2 Hz, J'=1,9 Hz); 8,69 (d, 1H, J=1,8 Hz). (DMSO-d6)
2		H	H	H	Cl	H	0	-	88-90	3433, 2941, 2858, 2787, 1447, 1364, 1158, 1128, 1116, 614, 557.	1,00-1,90(m, 10H); 2,41(s, 3H); 2,55(m, 2H); 2,67(m, 2H); 3,15(m, 3H); 6,18(m, 1H); 7,27(dd, 1H, J=8,9 Hz, J'=2,0 Hz); 7,32(s, 1H); 7,79 (d, 1H, J=2,0 Hz); 7,82(d, 1H, J=8,8 Hz). (CDCl ₃)

NORCOX 100

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	n	Chemical Structure	Sal	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
3		H	H	H	NH ₂	H	0		-	75 (desc)	3376, 2937, 2857, 2784, 1455, 1363, 1342, 1158, 1127, 987, 617, 565.	1,00-1,90(m, 10H); 2,40(s, 3H); 2,54(m, 2H); 2,66(m, 2H); 3,13(m, 3H); 6,16(m, 1H); 6,71(dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=2,4 Hz); 7,09(d, 1H, J=2,2 Hz); 7,23(s, 1H); 7,67(d, 1H, J=8,8 Hz). (CDCl ₃)
4		H	H	H	F	H	0		HCl	263 (desc)	3424, 2941, 2499, 2451, 1466, 1445, 1371, 1348, 1188, 1157, 1127, 649, 619.	1,18 (m, 3H); 1,38(m, 2H); 1,54(m, 1H); 1,73(m, 5H); 2,01(m 2H); 2,31(m, 1H); 2,80(m, 1H); 3,09(m, 2H); 3,44(m, 1H); 3,68(m, 2H); 3,76(m, 1H); 4,10(m, 1H); 6,39 (s, 1H); 7,28(m, 1H); 7,78(m, 2H); 7,90(dd, 1H, J=9,0 Hz, J'=4,6 Hz);.. (DMSO-d ₆)

datos farmaceuticos:

La unión al receptor 5-HT6 de los nuevos compuestos de fórmula general (I) se determinó como se describe anteriormente.

Los resultados de binding para algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente:

Tabla		
Ejemplo	% Inhibition 10 ⁻⁶ M	K _i (nM)
1	59,8 ± 3,0	
2		98,2
3		55,1
4		191

La posología diaria en medicina humana está comprendida entre 1 miligramo y 2 gramos de producto que puede ser administrada en una o varias tomas. Las composiciones son preparadas bajo formas compatibles con la vía de administración utilizada, como por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones.

5 Estas composiciones son preparadas mediante métodos conocidos y comprenden de 1 a 60% en peso del principio activo (compuesto de fórmula general I) y 40 a 99% en peso de vehículo farmacéutico apropiado y compatible con el principio activo y la forma física de la composición utilizada. A título de ejemplo se presenta la fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención.

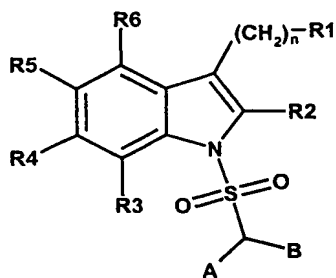
10

Ejemplo de fórmula por comprimido:

	Ejemplo 1	5 mg
	Lactosa	60 mg
15	Celulosa cristalina	25 mg
	Povidona K 90	5 mg
	Almidón pregelatinizado	3 mg
	Dióxido de sílice coloidal	1 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
20	Peso total por comprimido	100 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia)



(Ia)

en la cual

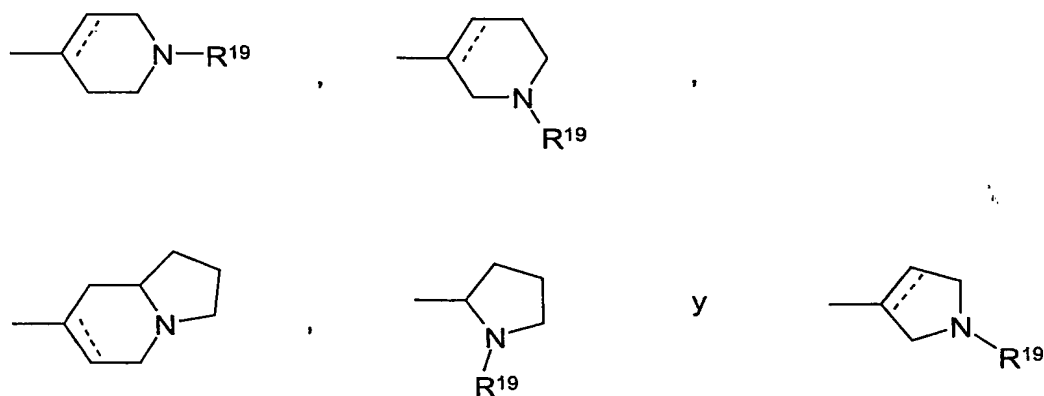
R^1 representa un radical $-NR^7R^8$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, ciano, nitro, un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical alcoxi, lineal o ramificado, un radical alquiltio, lineal o ramificado, hidroxí, trifluorometil, un radical cicloalifático, saturado o insaturado, un radical alquilcarbonil, fenilcarbonil o un grupo $-NR^9R^{10}$,

- 5 R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, con la condición de que R^8 y R^9 no representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R^8 o R^9 , representa un radical alifático C_1 - C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos representa un radical alifático con al menos cinco átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o
- 10 R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede
- 15 contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,
- R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o
- 20 R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico
- 25 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,
- 30 A y B, idénticos o diferentes, representan un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o
- A y B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o insaturado pero no aromático, opcionalmente al menos monosustituido,
- 35 n representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que R^1 representa un radical $-NR^7R^8$ o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5 o 6 miembros, preferiblemente un radical $-NR^7R^8$ o un radical seleccionado del grupo consistente en



en la cual, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R^{19} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 .

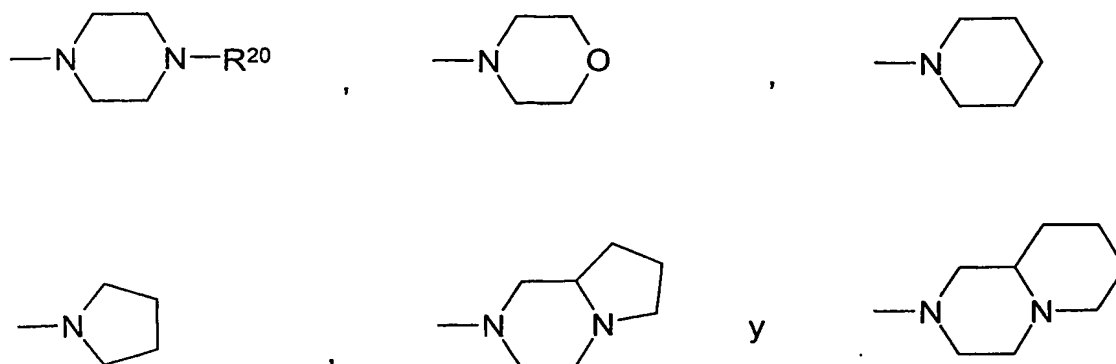
3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizadas en R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, F, Cl, Br, ciano, nitro, un radical alquilo C_{1-6} , lineal o ramificado, un radical alqueno C_{2-6} , lineal o ramificado, un radical alquino C_{2-6} , lineal o ramificado, C_{1-6} -alcoxi, lineal o ramificado, un radical C_{1-6} -alquiltio, lineal o ramificado, hidroxilo, trifluorometil, un radical cicloalifático C_{3-8} , saturado o insaturado, un radical C_{1-6} -alquilcarbonil, lineal o ramificado, fenilcarbonil o un grupo $-NR^9R^{10}$, preferiblemente F, Cl, NO_2 , NH_2 o un radical alquilo C_{1-2} .

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas en que R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_2-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquino C_2-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^7 y R^8 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada en que R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, o

R^7 y R^8 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



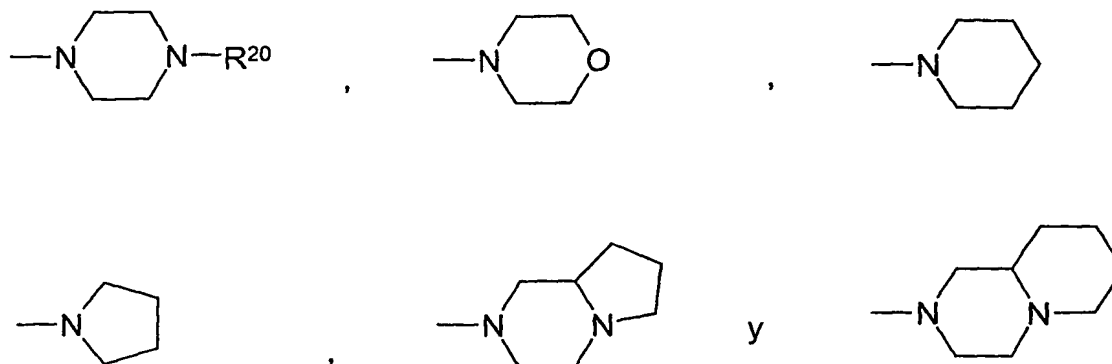
en la cual R^{20} , si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 .

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas en que R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^9 y R^{10} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada en que R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, o

R^9 y R^{10} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



en la cual R^{20} , si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 .

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 caracterizada en que A y B, idénticos o diferentes, representan un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, un radical alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o

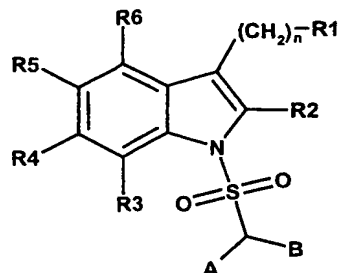
A y B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o no saturado pero no aromático, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, preferiblemente un anillo cicloalquílico C_3-C_8 , particularmente preferido un anillo ciclohexílico.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizadas en que se seleccionan de un grupo consistente en:

- [1] 1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol
- [2] 5-cloro-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol
- [3] 5-amino-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol
- [4] Clorhidrato de 1-ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizin-7-il)-1H-indol

y sus correspondientes sales y solvatos.

10. Un compuesto derivado de sulfonamida de fórmula general (Ib)



(Ib)

en la cual

R^1 representa un radical $-NR^7R^8$,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical alcoxi, lineal o ramificado, un radical alquiltio, lineal o ramificado, hidroxil, trifluorometil, un radical cicloalifático, saturado o insaturado, un radical alquilcarbonil, fenilcarbonil o un grupo $-NR^9R^{10}$,

R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático C_1 - C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

A y B, idénticos o diferentes, representan un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

5 A y B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o insaturado pero no aromático, opcionalmente al menos monosustituido.

10 n representa 0, 1, 2, 3 o 4;

15 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

20 11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizadas en R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, F, Cl, Br, ciano, nitro, un radical alquilo C_{1-6} , lineal o ramificado, un radical alquenilo C_{2-6} , lineal o ramificado, un radical alquinilo C_{2-6} , lineal o ramificado, C_{1-6} -alcoxi, lineal o ramificado, un radical C_{1-6} -alquiltio, lineal o ramificado, hidroxil, trifluorometil, un radical cicloalifático C_{3-8} , saturado o insaturado, un radical C_{1-6} -alquilcarbonil, lineal o ramificado, fenilcarbonil o un grupo $-NR^9R^{10}$, preferiblemente F, Cl, NO_2 , NH_2 o un radical alquilo C_{1-2} .

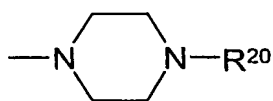
30 12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, caracterizadas en que R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, en la cual R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_4 , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 con la condición de que R^7 y R^8 no representen al mismo tiempo hidrógeno.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizadas en que R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_{10} , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

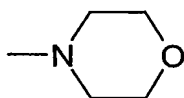
R^9 y R^{10} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros.

14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada en que R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, o

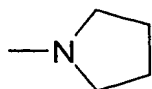
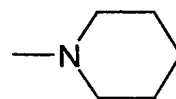
R^9 y R^{10} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



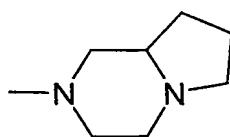
,



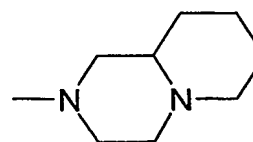
,



,



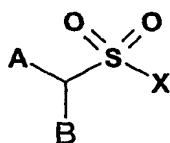
y



en la cual R^{20} , si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 .

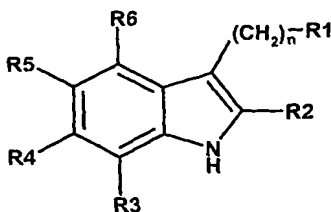
15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 caracterizada en que A y B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, saturado o no saturado pero no aromático, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, preferiblemente un anillo cicloalquílico C₃-C₆, más preferiblemente un anillo ciclohexílico.

16. Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) y/o (Ib), según una o mas las reivindicaciones 1-15, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II), o uno de sus derivados convenientemente protegidos,



(II)

en la cual A y B tiene la significación según una o mas de las reivindicaciones 1-15 y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro; reacciona con al menos un indol sustituido de fórmula general (III)



(III)

en la cual R^1 - R^6 y n tienen la significación según las reivindicaciones 1-15, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores.

- 5 17. Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) y/o (Ib), en el cual uno o mas de los sustituyentes R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 son un grupo nitro, caracterizado en que un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) y/o (Ib) correspondiente, en el cual uno o mas de los sustituyentes R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 son un grupo amino, es reducido.
- 10
18. Procedimiento para la preparación de las sales, preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ia) y/o (Ib), según las reivindicación 1-15, que consiste en hacer reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (Ia) y/o al menos un compuesto de fórmula general (Ib) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en el seno de un disolvente apropiado.
- 15
19. Medicamento conteniendo al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 y opcionalmente uno o mas de los excipientes farmacológicamente aceptables.
- 20
20. Medicamento según la reivindicación 19 para la regulación del receptor 5-HT₆, para prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder),
- 25
- 30
- 35

- 5 preferiblemente para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable.
- 10 21. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor 5HT₆.
- 15 22. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos.
23. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la regulación del apetito.
- 20 24. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
- 25 25. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad.
26. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la prevención y/o el tratamiento de la bulimia.
- 30 27. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la prevención y/o el tratamiento de la anorexia.
28. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la prevención y/o el tratamiento de la caquexia.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
29. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad.
30. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal.
31. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del síndrome de colon irritable.
32. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la ansiedad.
33. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la depresión.
34. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los transtornos cognitivos de la memoria.
35. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los procesos de demencia senil.
36. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Alzheimer.

37. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Parkinson.
- 5 38. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Huntington.
- 10 39. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de las demencias en las que predomina un déficit de cognición.
- 15 40. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la psicosis.
- 20 41. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).
- 25 42. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los desordenes del sistema nervioso central.
- 30 43. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la esquizofrenia.
- 35 44. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición.
45. Medicamento conteniendo al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 y opcionalmente uno o mas de los excipientes farmacológicamente aceptables.

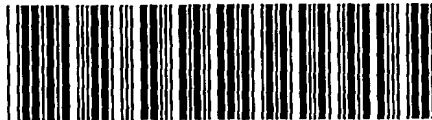
- 5 46. Medicamento según la reivindicación 45 para la regulación del receptor 5-HT₆, para prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), preferiblemente para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder):
- 10
- 15
- 20 47. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor 5HT₆.
- 25 48. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos.
- 30 49. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la regulación del apetito.
50. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
51. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad.

52. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la prevención y/o el tratamiento de la bulimia.
53. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la prevención y/o el tratamiento de la anorexia.
54. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la prevención y/o el tratamiento de la caquexia.
55. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad.
56. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal.
57. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del síndrome de colon irritable.
58. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la ansiedad.
59. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la depresión.
60. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los transtornos cognitivos de la memoria.

61. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los procesos de demencia senil.
- 5 62. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Alzheimer.
- 10 63. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Parkinson.
- 15 64. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Huntington.
- 20 65. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de las demencias en las que predomina un déficit de cognición.
- 25 66. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la psicosis.
- 30 67. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).
- 35 68. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los desordenes del sistema nervioso central.
69. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la esquizofrenia.

70. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición.

PCT/EP2004/008516



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.